

学位論文内容の要約

Evaluation of hepatocellular carcinoma tumor vascularity using
contrast-enhanced ultrasonography as a predictor for local
recurrence following radiofrequency ablation

(造影超音波を用いた肝細胞癌の腫瘍血流の評価がラジオ波焼
灼術後局所再発の予測因子となるか)

Tomohiro Ishii

石井 寛裕

Gastroenterology

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 医学研究科 消化器内科学

(Doctoral Supervisor : Shin Maeda, Professor)

(指導教員 : 前田 慎 教授)

学位論文内容の要旨

Evaluation of hepatocellular carcinoma tumor vascularity using contrast-enhanced ultrasonography as a predictor for local recurrence following radiofrequency ablation

(造影超音波を用いた肝細胞癌の腫瘍血流の評価がラジオ波焼灼術後局所再発の予測因子となるか)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.12.018>

◇◇◇◇……………本文……………

背景：肝細胞癌は依然、全世界で死因の上位に入る疾患である。肝細胞癌の治療方法としては、外科手術、ラジオ波焼灼術（以下 RFA）、エタノール注入療法などの穿刺局所療法や、肝動脈化学塞栓療法、ソラフェニブなどの抗癌剤治療がある。外科手術が第一選択であるが、手術適応外の小さな肝細胞癌に対しては穿刺局所療法も適応となることが多い。様々な穿刺局所治療の中でも RFA は多くの施設で再発症例も含め広く施行されている。しかしながら、RFA 治療では少なからず局所再発を認めるのも事実である。局所再発にかかわる因子は多く報告されているが、その中でも肝細胞癌の血流の有無で検討した報告は少ない。今回我々は、RFA 前に肝細胞癌の血流の有無（多血か非多血か）をソナゾイド造影超音波で評価し、血流の有無（多血か非多血か）が局所再発の危険因子となるか検討した。

方法：2009 年 1 月から 2012 年 12 月の間に 3cm、3 個以内の肝細胞癌に RFA を施行した 389 結節（289 症例）を対象とした。フォローアップ期間は 2016 年 10 月 31 日までとした。除外基準は、①門脈腫瘍栓、②child-pugh 分類 C、③様々な理由で造影 CT、造影 MRI の施行できない、④門脈背側にあり穿刺困難、とした。最終的に 282 結節（208 症例）が本研究に適格とした。まず、ソナゾイド造影超音波と造影 CT で肝細胞癌の血流の有無を評価した。多血はソナゾイド造影超音波早期動脈相、造影 CT 動脈相で多血（腫瘍の全体もしくは一部がまわりの肝組織より血流が多い病変）とし、非多血はソナゾイド造影超音波早期動脈相、造影 CT 動脈相で非多血（腫瘍がまわりの肝組織と比べ血流が同程度もしくは乏しい病変）と定義した。次に多血肝細胞癌の検出率を CT と超音波で比較検討した。さらに、ソナゾイド造影超音波早期動脈相で肝細胞癌を多血群と非多血群の 2 群にわけ RFA 後の局所再発率の差を比較し、同時に局所再発にかかわる危険因子（性別、年齢、child-pugh score、AFP、AFP-L3 分画、DCP、T.Bil、Alb、PT、PLT、最大腫瘍径、焼灼マージン、ソナゾイド造影超音波での多血）を単変量解析で検討した。

結果：患者背景は男性 137 例，女性 71 例，年齢中央値 71.7 歳；(50-87 歳)．最大腫瘍径中央値 15.7mm (6-30mm) であった．199/208 症例 (95.7%) が child-pugh 分類 A で，フォローアップ期間の中央値は 1127 日 (160-2724 日) であった．多血肝細胞癌の検出率を比較するとソナゾイド造影超音波 (78%, 221/282) が造影 CT (66%, 186/282) よりも有意に高かった (McNemar tests, $P<0.001$)．全体の局所再発率は 1 年で 6.8% (19/282)，2 年で 16.2% (42/282)，3 年で 18.7% (47/282) であった．局所再発に寄与する危険因子はソナゾイド造影超音波で多血であることが唯一抽出された (cox 回帰分析, $P=0.010$)．また，ソナゾイド造影超音波多血群は 221 例，非多血群 61 例で，2 群間でフォローアップ期間以外は患者背景に有意差は認めなかった．局所再発率は 2 群間で比較すると多血群 (56/221, 41.2%) が非多血群 (6/61, 18.4%) より有意に高かった (log-rank test, $P=0.007$)．

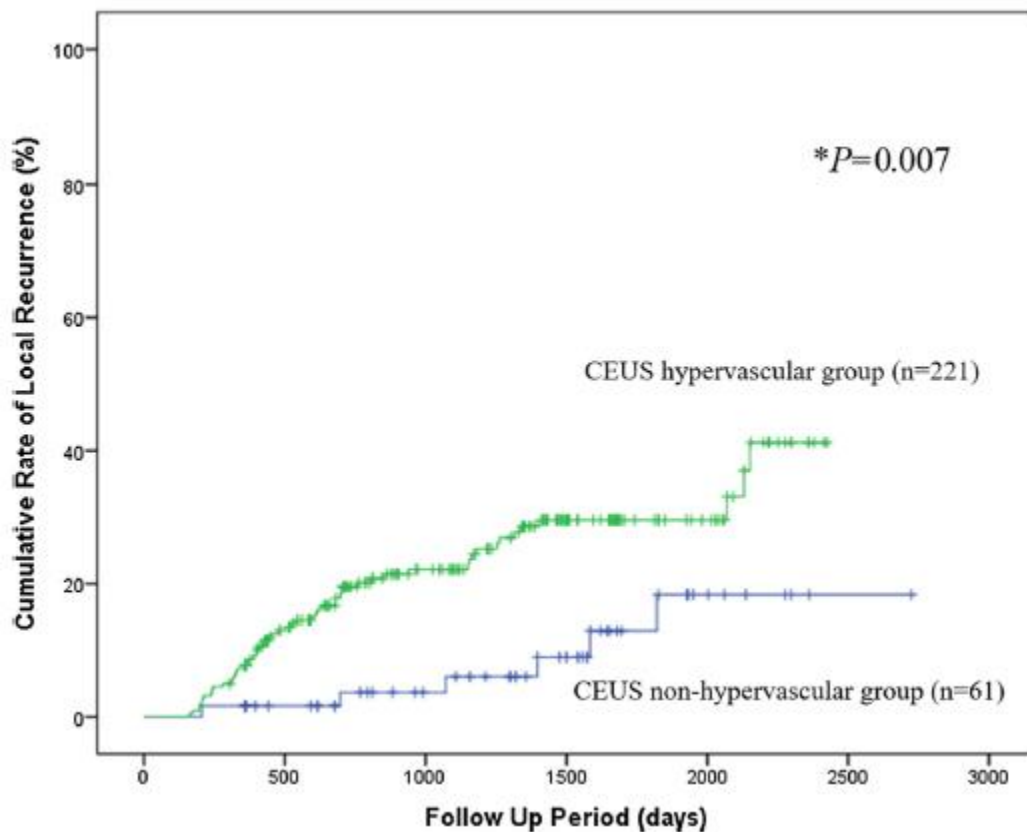


図 1，ソナゾイド造影超音波で多血群と非多血群にわけ局所再発率を比較した結果

考察：本研究において，ソナゾイド造影超音波早期動脈相で多血であることは，RFA 後の局所再発の危険因子となることがわかった．多血肝細胞癌の検出率においてソナゾイド造影超音波が造影 CT よりも高いのは理由がある．ソナゾイド造影超音波は 0~50 秒まで連続し

て腫瘍の血流を観察できるが、造影 CT はあらかじめスキャンをするタイミングがきまっているため腫瘍の血流が一番みえるタイミングをのがしている可能性があるからである。RFA 後の局所再発の危険因子として腫瘍の血流が抽出された理由としては、肝細胞癌が多段階発育することと関係がある。肝細胞癌は腫瘍の発育とともに肝動脈と門脈血流は低下していく。その後腫瘍血流は増加し全体の動脈血流は増加する。よって、血流があるほど肝細胞癌の進行度は高いと考えられ、それだけ再発しやすいと考えられる。結論としてソナゾイド造影超音波で多血であることは RFA 後の局所再発の危険因子となる。ソナゾイド造影超音波で非多血うちに肝細胞癌を治療することで今後局所再発を減少させることができるかもしれない。

引用文献

Feng, K., Yan, J., Li, X., Xia, F., Ma, K., Wang, S., Bie, P., Dong, J. (2012), A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma, *J. Hepatol*, 57(4), 794–802.

Hori, T., Nagata, K., Hasuike, S., Onaga, M., Motoda, M., Moriuchi, A., Iwakiri, H., Uto, H., Kato, J., Ido, A., Hayashi, K., Tsubouchi, H. (2003), Risk factors for the local recurrence of hepatocellular carcinoma after a single session of percutaneous radiofrequency ablation, *J. Gastroenterol*, 38(10), 977–981.

Kim, T.K., Lee, K.H., Khalili, K., Jang, H. J. (2011), Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: contrast-enhanced ultrasound, *Abdom. Imaging*, 36(3), 244–263.

Matsui, O., Kobayashi, S., Sanada, J., Kouda, W., Ryu, Y., Kozaka, K., Kitao, A., Nakamura, K., Gabata, T. (2011), Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis, *Abdom. Imaging*, 36(3), 264–272.

Park, Y., Kim, Y., Rhim, H., Lim, H. K., Choi, D., Lee, W. J. (2009), Arterial enhancement of hepatocellular carcinoma before radiofrequency ablation as a predictor of postablation local tumor progression, *AJR Am. J. Roentgenol*, 193(3), 757–763.

Rossi, S., Di Stasi, M., Buscarini, E., Quaretti, P., Garbagnati, F., Squassante, L., Paties, C. T., Silverman, D. E., Buscarini, L. (1996), Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer, *AJR Am. J. Roentgenol*, 167(3), 759–768.

.....◇◇◇◇

論文目録

I 主論文

Evaluation of hepatocellular carcinoma tumor vascularity using contrast-enhanced ultrasonography as a predictor for local recurrence following radiofrequency ablation

Tomohiro ISHII : *European Journal of Radiology*

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.12.018>

II 副論文

なし

III 参考論文

沼田和司, 石井寛裕, 滝澤憲一 (2013). 肝腫瘍に対するソナゾイド造影超音波検査の基礎と応用. 第3回 Sonazoid 造影超音波による肝細胞癌の肝動脈化学塞栓療法, ラジオ波焼灼療法の穿刺治療ガイドとその治療効果判定. *超音波検査技術* 38, 625-635.

Numata, K., Fukuda, H., Miwa, H., Ishii, T., Moriya, S., Kondo, M., Nozaki, A., Morimoto, M., Okada, M., Takebayashi, S., Maeda, S., Nozawa, A., Nakano, M., Tanaka, K. (2014), Contrast-enhanced ultrasonography findings using a perflubutane-based contrast agent in patients with early hepatocellular carcinoma, *Eur J Radiol*, 83(1), 95-102.